

LA SCOPOLAMINE
DANS LES SYNDROMES PARKINSONIENS
ET EXTRAPYRAMIDAUX

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 27 Novembre 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henry GERMAIN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Lauréat de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand

né à MARINGUES (Puy-de-Dôme) le 27 Janvier 1901



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924

LA SCOPOLAMINE
DANS LES SYNDROMES PARKINSONIENS
ET EXTRAPYRAMIDAUX



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1924-1925 N° 31

LA SCOPOLAMINE
DANS LES SYNDROMES PARKINSONIENS
ET EXTRAPYRAMIDAUX

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 27 Novembre 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henry GERMAIN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Lauréat de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand

né à MARINGUES (Puy-de-Dôme) le 27 Janvier 1901



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

—
1924

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. H. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	WEIL.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	MOREL.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	MOURIQUAND.
Médecine légale	PAVIOU.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique, Hydologie et Climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie	COURMONT (P.).
	PIC.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. PATEL.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale	X.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER (V.).	MAZEL.
THEVENOT (Léon)	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
GARIN.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
SAVY.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT (Lucien).	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
PIÉRY.			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PIC, président ; PIÉRY, assesseur ;
FROMENT et CORDIER V., agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

En témoignage de profonde reconnaissance filiale.

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIC

*Professeur de Thérapeutique, de Climatologie et d'Hydrologie
à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur*

Qui avec sa haute compétence en
matière thérapeutique à bien voulu
diriger nos recherches et accepter de
présider notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FROMENT

*Professeur agrégé
Chevalier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a conseillé d'aborder ce
travail et a mis à notre disposition les
observations de son service.

A MES MAÎTRES

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE CLERMONT-FERRAND
DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE PARIS
DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE LYON

LA SCOPOLAMINE
DANS LES SYNDROMES PARKINSONIENS
ET EXTRAPYRAMIDAUX

INTRODUCTION

En 1817, JAMES PARKINSON, terminant son « Essai sur la paralysie tremblante », déclarait comme conclusion : rien de positif et de satisfaisant n'a été encore obtenu dans le traitement de cette affection. Et cependant, dans ses dernières lignes, il laissait percer son espoir que, dans un avenir proche, on aurait découvert le traitement de la maladie à laquelle il venait d'attacher son nom.

Aujourd'hui nous n'en sommes encore qu'à une thérapeutique purement symptomatique. Et pourtant, depuis cet auteur, la pathogénie et l'anatomie pathologique ont fait de grands pas. D'entité morbide qu'elle était, la maladie de Parkinson, placée d'abord dans le cadre flou des névroses, devient de plus en plus un grand syndrome à localisation anatomique précise.

Parkinson faisait siéger la lésion au niveau de la moelle cervicale. Puis, les localisations les plus diverses ont été successivement invoquées, soit au niveau de la substance médullaire, soit dans les muscles, soit dans les glandes endocrines, que l'on se soit tourné du côté de la thyroïde, des parathyroïdes ou encore de l'hypophyse.

*Le noyau rouge est incriminé par Grasset et Mail-
lard, alors que Brissaud avait orienté les recherches
du côté du Locus Niger; cette dernière vue semblant
se confirmer à la lumière des travaux récents de Tre-
tiakoff.*

*En 1920, l'intérêt de la question se ravive quand
l'on voit apparaître, suite d'encéphalite épidémique,
des symptômes qui se rapprochent étrangement du
Parkinson. L'accord devait se faire un peu plus tard,
avec le rapport de Souques de 1921 à la Société de
Neurologie, pour conclure à l'analogie des deux affec-
tions.*

*Depuis quelques quinze années d'ailleurs, l'atten-
tion des neurologistes était attirée vers la physiopa-
thologie des corps striés, si difficilement accessibles à
l'expérimentation. Grâce à des examens nécropsiques
nombreux après y avoir placé la chorée, l'athétose,
on y localise la maladie de Wilson, la pseudo-sclérose,
le spasme de torsion, le Parkinson, les états parkinso-
niens postencéphalitiques, les tremblements, voire
même la catatonie.*

*Dans ce groupe disparate, Ramsay Hunt, et surtout
C. et O. Vogt, cherchent à établir des démarcations,
en faisant relever chacun de ces syndromes d'une lo-
calisation particulière au niveau d'une des parties
constituantes du corps strié.*

*D'autre part, on cherche une explication pour cette
hypertonie que l'on retrouve si marquée dans les
états parkinsoniens postencéphalitiques. On l'entre-
voit dans le système moteur extra-pyramidal qui tien-
drait sous sa dépendance la contraction sarcoplasma-*

tique du muscle ; contraction tonique, que l'on oppose avec Bottazzi à la contraction myofibrillaire sous la dépendance du système pyramidal. Ces voies extrapyramidales posséderaient comme noyaux moteurs précisément les noyaux gris où siègent les lésions observées.

Somme toute, il semble que l'on arrive de plus en plus près du but dans cet ordre d'idées. Il n'en est pas de même pour la thérapeutique. Avec des fortunes diverses, les traitements les plus variés ont été essayés, depuis le fauteuil trépidant de Charcot jusqu'aux toutes récentes injections intraveineuses de liquide céphalo-rachidien du malade.

On a eu recours à la plupart des sédatifs nervins, mais celui qui donna les résultats les plus constants fut certainement l'hyoscine. C'est Erb, d'Heidelberg, qui fut l'un des premiers à l'expérimenter en 1887. Charcot reprend ce traitement à la Salpêtrière. Divers expérimentateurs y consacrent des travaux, parmi lesquels il faut citer : Hesse, Combemale, Mairét, Gley. Lannois expose ses idées dans la thèse de Jules Cheynet.

L'hyoscine ou scopolamine devint un des médicaments classiques de la maladie de Parkinson, mais il nous faut insister déjà sur ce fait sur lequel tous les expérimentateurs s'accordent : l'effet temporaire et non pas curatif de cette médication, dont l'emploi se justifie lorsque l'on pense à la longue évolution de cette affection, à l'échec de tous les autres traitements, et enfin à sa réelle efficacité.

Lorsque tout près de nous sont apparus les états parkinsoniens postencéphalitiques, il est venu tout naturellement à l'idée de recourir au même alcaloïde ; les résultats furent parallèles à ceux obtenus précédemment.

Il nous a semblé intéressant d'étudier d'une part l'action immédiate de la scopolamine dans ses états parkinsoniens et ce qu'on y peut lui demander ; d'autre part plusieurs années s'étant déjà écoulées depuis le début de l'épidémie, les résultats éloignés, nous voulons dire la question de l'intoxication chronique et s'il existe une « scopolaminomanie ». Enfin, si les résultats obtenus à l'aide de cette médication viennent infirmer ou confirmer les hypothèses actuellement construites sur l'hypertonie extrapyramidale et ses rapports avec le système sympathique.

M. le Professeur agrégé Froment nous a conseillé d'aborder ce travail et durant toute l'année que nous avons passé à Lyon ne nous a point marchandé ses conseils. Dans son service, nous avons pu apprécier son affabilité en même temps que son enseignement si captivant.

M. le Professeur Pic nous a permis de mettre à profit sa haute compétence en thérapeutique. Il a bien voulu accepter de diriger nos recherches et de présider notre thèse, qu'il accepte ici l'hommage de notre profonde gratitude.

CHAPITRE PREMIER

Pharmacologie de la Scopolamine

La scopolamine est un des alcaloïdes retirés de la jusquiame. Sous ce nom, on désigne plusieurs variétés du genre *Hyoscyamus*. C'est d'ailleurs à la jusquiame noire ou *Hyoscyamus Niger* que l'on a le plus fréquemment recours, car c'est elle qui est la plus commune ; on la retrouve en abondance dans toute l'Europe, en particulier dans la région méditerranéenne.

Elle appartient à cette famille des solanées, dont on a retiré tant d'alcaloïdes ; et d'ailleurs beaucoup de ses propriétés, tant chimiques que physiologiques, s'apparentent à celles générales de ce grand groupe.

Depuis longtemps la jusquiame possède une place dans la pharmacopée. A tel titre qu'elle était déjà employée par Dioscoride et Coelius Aurelianus, qui avaient été frappés par ses propriétés sédatives. Mais ce n'est qu'au début du xix^e siècle que l'on s'attache à découvrir les principes actifs de cette plante, dont l'empirisme seul avait montré jusque-là l'efficacité.

C'est en 1820 que Brandes en isole un premier alcaloïde qu'il nomme Hyosciamine. Un peu plus tard,

cette hyosciamine est identifiée par Ladenburg, avec la Duboisine que Gerrard avait découvert dans le « *Duboisia Myaporoïdes* ».

Très analogue à l'atropine, l'hyosciamine ou duboïsine ne possédait pas toutes les propriétés de la plante d'où elle était tirée. Bien plus, l'hyosciamine amorphe avait une action plus étendue que l'hyosciamine cristallisée.

Il était naturel de penser à la présence d'un autre corps et c'est Ladenburg qui, en 1880, isole l'alcaloïde que l'on entrevoyait, des eaux mères de la préparation de l'hyosciamine. C'était là l'Hyoscine. Puis, en 1890, Schmidt retire du *Scopolia Japonica* et *Atropoïdes* un principe qui prend nom Scopolamine et ce même auteur montre que l'Hyoscine de Ladenburg, retirée de la jusquiame, est identique à la scopolamine.

On se trouve donc en présence de quatre alcaloïdes se réduisant en définitive à deux, d'une part Hyosciamine et Duboisine, d'autre part Hyoscine et Scopolamine. Le premier est peu employé à l'heure actuelle, car il possède un effet moindre que l'autre, c'est du second que nous voulons parler dans le cours de cet exposé et aujourd'hui le terme de Scopolamine étant le plus en usage, c'est lui que nous emploierons le plus volontiers.

Au point de vue physique, la scopolamine se présente sous forme de cristaux prismatiques fusibles à 59°, peu solubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool et l'éther. En thérapeutique, on l'emploie sous forme de sels : soit bromhydrate, soit chlorhydrate.

Chimiquement, la scopolamine est un alcaloïde na-

turel que l'on retrouve encore dans un grand nombre de solanées à côté de l'atropine et de l'hyosciamine. Mais alors que ces deux corps sont deux tropéïnes isomères qui, toutes deux, se dédoublent par hydrolyse en tropine et acide tropique, la scopolamine, elle, donne naissance à une molécule d'acide tropique et une de scopoline.

Schmidt assigna à la scopolamine la formule brute $C_{17}H_{21}NO_4$; par la suite, elle fut vérifiée par les travaux de W. Luboldt, K. Hess et Gadamer, ce dernier montrant que la scopoline résulte de la fusion d'un noyau pipéridique et d'un noyau pyrrolidique.

Les travaux de Combemale, Mairet, Gley, Laurent fixent les principaux points de la physiologie de cet alcaloïde.

Très comparable à l'atropine, comme elle substance amphotrope, ainsi que l'a montré Danielopolu, elle possède à dose moyenne une action sympathicotonique énergique. De même que l'atropine, elle provoque la mydriase, elle accélère le cœur, élève la tension et modère les sécrétions.

Dans leur *Phytothérapie*, MM. PIC ET BONNAMOUR ont ainsi résumé son action : « L'hyoscine a les mêmes propriétés physiologiques que l'hyosciamine et est même plus active. Elle est également un hypnagogue et un sédatif remarquable du système nerveux. Sur les nerfs d'arrêt du cœur, son effet est le même que celui de l'atropine, c'est-à-dire qu'elle exerce sur eux un effet inhibiteur. Avec des doses trop fortes, on voit survenir du vertige, du délire avec illusions et hallucinations et des convulsions. »

CHAPITRE II

La Scopolamine en clinique

C'est dans la maladie de Parkinson que la scopolamine que nous venons d'étudier brièvement a trouvé son emploi principal. Son action peut, en outre, être envisagée dans divers états morbides que nous passerons en revue à la fin de ce chapitre.

§ 1. — **Scopolamine et Parkinson**

Après qu'Erb eût expérimenté l'hyoscine et en eût noté les bons effets chez 12 parkinsoniens gravement atteints, de nombreux auteurs le suivirent, parmi lesquels Huet, Charcot, Lannois. Plus près de nous, Roussey l'emploie en 1905, sous le nom de *scopolamine*.

Babinski, en 1907, en note les effets favorables dans plusieurs cas de chorée de Sydenham.

Enfin, en 1921, on l'essaye dans les états parkinsoniens postencéphalitiques devant l'analogie de ces états avec la vieille maladie de Parkinson. A cette époque, en effet, la question se pose d'identifier les deux affections. Après de longues discussions, l'accord se fait avec Souques pour invoquer l'encéphalite épidémique comme une des causes de la maladie de Parkinson vraie. Comme l'indique Ernst dans sa thèse, il existe un syndrome parkinsonien présentant deux formes : l'une non infectieuse et sénile, la maladie de Parkinson proprement dite, l'autre infectieuse et l'infection en cause étant dans la grande majorité des cas l'encéphalite.

L'intérêt d'une médication dans cette affection est indubitable, plus peut-être encore qu'autrefois, étant donné qu'aujourd'hui nos parkinsoniens se recrutent surtout parmi les jeunes et les adultes. Et grâce à elle, on pourra permettre à certains de participer à la vie commune, ou tout au moins les sortir quand ce ne serait que quelques heures par jour de cette rigidité qui les fige. Ce résultat n'est pas à dédaigner, étant donné la longue durée de cette terrible affection. Car l'analogie se poursuit ici encore entre les deux formes de Parkinson ; et, de même que Brissaud insiste sur l'évolution lentement progressive sans rémission de la maladie de Parkinson, on peut considérer que les états parkinsoniens suivent la même marche lentement fatale, la thérapeutique se trouvant impuissante à l'enrayer. Ce n'est qu'une trêve plus ou moins courte que la scopolamine va apporter à ces malades.

Cette question d'évolution devient particulièrement

intéressante lorsqu'il s'agit d'étudier les résultats d'une thérapeutique. A vrai dire, l'on a cité des exemples de syndromes parkinsoniens régressifs, bien rares cependant. Il s'agit alors, sans doute, d'un symptôme surajouté à la période aiguë encéphalitique, apportant une perturbation momentanée au fonctionnement des centres définitivement lésés dans le Parkinson vrai. Comme le fait remarquer Ernst, les syndromes parkinsoniens qui doivent guérir, survivent peu à l'encéphalite aiguë et s'éteignent avec elle ou peu après elle.

Pour ce qui est des autres cas, encore plus rares, de parkinsonisme postinfectieux régressifs ou même stationnaires, le temps pourra seul prouver qu'il ne s'agit pas seulement d'une régression plus ou moins momentanée et plus ou moins prolongée, cette évolution lente et progressive pouvant s'échelonner sur des années. Tous ces faits montrent qu'il faudra être prudent pour affirmer la valeur d'une médication dans ces états ; les remèdes ont été expérimentés en grand nombre, pas un n'a pu faire sa preuve curative, et c'est encore la scopolamine qui donne les résultats les plus encourageants, résultats temporaires sans doute, mais au moins les plus constants.

Ces résultats, il nous faut les étudier maintenant, dans chacune des manifestations du Parkinson.

LE TREMBLEMENT ET LA SCOPOLAMINE. — Il est remarquable de considérer que chez beaucoup de parkinsoniens jeunes la contracture l'emporte sur le tremblement. On retrouve moins fréquemment chez

eux ces tremblements interminables, monotones, à gestes indéfiniment renouvelés que l'on observe chez les vieux parkinsoniens. Souvent, le tremblement est faible, difficile à retrouver, quoique assez constant au niveau de la langue.

D'ailleurs, quand il existe, il présente des variations. Il peut se calmer si l'on change passivement de place le membre qu'il anime. Le plus souvent, il n'est point constant dans son intensité, c'est ainsi qu'il traverse des périodes alternatives de calme, puis d'exacerbation d'une durée de huit à quinze jours.

Dans ces conditions, étant donné cette irrégularité de symptomatologie, l'action de la scopolamine est plus difficile à constater que celle relatée sur parkinson ancien. Cependant, toutes les fois qu'il existe, il est au moins diminué d'amplitude, parfois même disparaît, ainsi que dans certaines des observations que nous rapportons plus loin.

D'une manière constante, cette action est toujours transitoire, passant par un maximum en général au bout de une à deux heures ; l'action commence à décroître cinq à six heures après la piqure, pour ne plus se faire sentir une fois les vingt-quatre heures achevées. Quelquefois, nous avons vu la scopolamine ne pas avoir d'action sur le tremblement, la dose en étant sans doute trop faible ; car, en augmentant celle-ci, l'action s'est toujours manifestée.

Il semble d'ailleurs que lorsque la scopolamine n'arrête pas complètement le mouvement, elle fasse retrouver partiellement au malade le contrôle de sa musculature ; ainsi, dans un cas de mouvements à

grandes oscillations, le malade déclarait pouvoir arrêter volontairement le mouvement bien plus facilement après la piqûre.

Quoi qu'il en soit, ce n'est pas tant d'habitude du tremblement que se plaint le malade, mais bien plutôt de la contracture, qui lui rend extrêmement difficile les mouvements qu'il veut exécuter.

LA RIGIDITE ET LA SCOPOLAMINE. — Cette contracture est toujours, en effet, le phénomène objectif dominant. Elle présente des localisations diverses, soit qu'elle affecte tout l'ensemble locomoteur, soit qu'elle adopte une disposition hémiplégique, paraplégique ou monoplégique. D'ailleurs, la gamme de ses degrés en est étendue, depuis les troubles difficilement perceptibles du début de l'affection jusqu'à ces membres soudés d'un bloc, inutilisables, qui la caractérisent après une plus ou moins longue évolution. Toutefois, elle est plus constante que le tremblement et ne présente pas, comme ce dernier, des périodes alternatives de calme, puis d'exacerbation ; si bien qu'elle pourrait être un test beaucoup plus manifeste pour apprécier l'action de la scopolamine.

De toute manière, il n'est pas de Parkinsoniens rigides qui ne tirent un bénéfice de l'injection de scopolamine. Cependant, ce n'est pas systématiquement que toutes les piqûres agiront. Dans le nombre, il en est qui n'ont pas de résultats sans que l'on puisse apprécier exactement la cause. Il semble cependant que cette action inégale est due à des variations de la teneur en alcaloïde de la solution injectée ou plus

exactement de la valeur même de l'alcaloïde ; à même dose, l'effet pouvant ne pas être semblable d'un échantillon à l'autre et d'un jour à l'autre.

Si l'on se place au seul point de vue subjectif, on peut déclarer que le résultat est constant, car d'une manière générale, tous les malades à qui l'on vient de faire une injection, déclarent qu'ils sont moins raides, que leurs mouvements deviennent plus faciles, qu'ils sont soulagés. Cette sensation qu'ils éprouvent est vérifiée d'ailleurs par ce que l'on constate grossièrement, il est de ces malades qui peuvent marcher, peuvent écrire, voire même jouer du violon, toutes choses qu'ils auraient été dans l'impossibilité d'accomplir avant leur piqûre.

Nous tenons à faire remarquer qu'il ne s'agit pas là de phénomènes de kinésie paradoxale décrits par Souques, car dans ce cas le phénomène dure toujours peu et le malade au lieu d'accuser la sensation de soulagement, de bien-être d'après la scopolamine, a été obligé, au contraire, d'effectuer un effort violent volontaire pour arriver à contraindre ses muscles à lui obéir pour un court instant.

Si ces résultats là sont bien tangibles et font un des principaux arguments en faveur de l'emploi de la scopolamine, la difficulté surgit dès que l'on veut aller plus avant, lorsque l'on veut apprécier objectivement les modifications du degré de contracture, en particulier si l'on s'adresse aux cas moyens ou frustes. La difficulté résidant dans ce fait que nous apprécions mal la contracture et surtout ses modifications.

M. le Professeur Froment a cherché à mettre en évidence un certain nombre de tests grâce auxquels on pourrait arriver à mesurer ces modifications.

La flexion active ou temps que met un segment de membre à se déplacer est sujette à caution, étant trop sous la dépendance du sujet, la résistance au mouvement passif est difficile à apprécier quantitativement.

Un des phénomènes qui nous a paru le plus constant après l'injection de scopolamine est la disparition ou l'atténuation dans une énorme proportion du phénomène de la roue dentée, soit que l'on considère celle obtenue en fléchissant l'avant-bras sur le bras, soit dans les mouvements de supination du poignet. Mais, malheureusement, cette roue dentée presque pathognomonique, ne se retrouve pas chez tous les parkinsoniens ; il nous a d'ailleurs semblé qu'on l'obtenait d'une manière plus constante au niveau du poignet qu'au niveau du coude où on la recherche d'habitude.

Parallèlement à la recherche de la roue dentée, nous avons essayé chez nos malades, avant et après scopolamine, le phénomène du ballottement. Là encore, la différence est bien nette ; on a la sensation d'avoir en main un membre bien plus souple qu'auparavant.

Enfin, dans le même ordre d'idées, nous avons recherché, avec M. Froment et Mlle Loyson, si les *réactions électriques* du muscle parkinsonien présentaient des différences avant et après scopolamine. La contraction du muscle malade ne ressemble pas à celle du muscle sain. Cette différence qui est bien notée dans les travaux de Marinesco, de Pierron, porte sur la

décontraction ; après l'excitation galvanique, le muscle présente son gonflement habituel, puis la période de décontraction est allongée avec une exagération manifeste du soulèvement normal que l'on constate à cette période. Le muscle revient ensuite lentement à son état primitif. La courbe ainsi obtenue présente des analogies avec les myogrammes des animaux ayant subi une piqûre de vératrine. Ces deux courbes sont caractérisées par le double soulèvement et la lenteur de la décontraction. Après la scopolamine, le soulèvement secondaire, le nez de Funke, tend à s'aplatir et le muscle à revenir plus rapidement à son relâchement primitif.

Cependant, ces phénomènes, parfois nets, ne nous ont paru ni assez constants ni assez accusés pour que l'on puisse encore en tenir compte.

LES AUTRES SIGNES DU PARKINSON ET LA SCOPOLAMINE. — Une question particulièrement intéressante était l'action de la scopolamine sur les RÉFLEXES des parkinsoniens. Mais avant de constater un effet, il faut savoir ce que sont ces réflexes, or cette question ne semble pas être résolue ; si on relit soit les traités classiques, soit les plus récentes publications, on est frappé des discordances ; tantôt, ils sont affaiblis, tantôt normaux, tantôt exagérés. A vrai dire, il semble que la réflexivité soit peu touchée, qu'elle persiste dans le même état qu'auparavant avec des variations telles que l'on peut difficilement établir une règle générale. Il est même frappant que chez certains

de ces malades complètement rigides, il est des cas où l'on peut obtenir des réflexes vifs.

Pourtant, Magalhaes Lemos a voulu voir dans l'action de la scopolamine, une sorte de libération du muscle ; les réflexes lents avant l'injection apparaîtraient plus vifs, pouvant même laisser déceler sur un sujet une atteinte de la voie pyramidale par l'apparition d'un clonus qui n'existait pas auparavant. L'opinion est séduisante de prime abord, mais les réflexes ne sont pas affaiblis d'une façon constante chez tous les parkinsoniens, tantôt faibles, tantôt normaux, tantôt forts, comme nous l'avons dit ; et dans les cas que nous avons examinés, nous n'avons pas pu voir cette scopolamine apporter une modification à la réflectivité. L'atteinte de la voie pyramidale peut se déceler, sans avoir recours à la médication. Rigidité parkinsonienne et signes d'irritation pyramidale, clonus, babiniski, peuvent coexister chez le même malade, ces derniers apparaissant avant comme après scopolamine, les modifications des réflexes ne semblant dépendre que de l'atteinte de la voie pyramidale.

Plus intéressants sont les résultats constatés lorsque l'on cherche l'effet de la scopolamine sur LES MOUVEMENTS ASSOCIÉS ET AUTOMATIQUES. Dans la plupart des cas, nous les avons vus réapparaître sous son influence. Ce parkinsonien qui déambulait il n'y a qu'un instant de son pas d'automate, tout le haut du corps soudé d'une pièce, on le voit marcher, trente ou quarante minutes après scopolamine, d'un pas presque normal, les bras animés du mouvement de balancier habituel.

Ce fait que nous avons presque toujours retrouvé, s'accorde mal avec la thèse qui veut voir dans le parkinson une lésion d'un centre des mouvements automatiques, la perte de ces mouvements entraînant la rigidité. Il est peu vraisemblable que ce « condamné au mouvement volontaire à perpétuité », comme l'ont si joliment écrit Mrs Vergez et Hesnard, puisse retrouver sous l'influence de la scopolamine tout ou partie de la spontanéité de ses mouvements. Le fait observé s'explique mieux si l'on veut considérer cette perte des mouvements automatiques comme étant sous la dépendance même de la rigidité parkinsonienne, cette perte est non pas la cause de cette rigidité, mais bien son effet ; si cette dernière s'atténue comme avec la scopolamine, les mouvements automatiques tendront à réapparaître.

La SÉCRÉTION SALIVAIRE si abondante et si gênante du parkinsonien est tarie du tout au tout par l'injection de scopolamine et ce dans les dix à quinze minutes, qui suivent l'injection. Le fait n'est pas pour surprendre étant donné les analogies entre la scopolamine et l'atropine et l'action bien connue de cette dernière sur les sécrétions. L'alcaloïde agit d'ailleurs de même sur la SUEUR.

Après scopolamine, la PAROLE du parkinsonien, traînante et embarrassée, comme si les muscles du larynx et de la langue étaient eux aussi intéressés par la rigidité, devient plus claire et plus forte.

L'ÉCRITURE elle-même s'améliore, on le conçoit facilement étant donné la trêve apportée à la contracture et au tremblement. La micrographie si caractéristique

de l'écriture du parkinsonien tend à diminuer ou tout au moins les caractères restent lisibles sur un bien plus grand nombre de lignes qu'auparavant. Cette micrographie semble bien être sous la dépendance de la viscosité motrice, car le parkinsonien écrit ses premiers mots ou ses premières lettres à peu près normalement, puis rapidement les caractères deviennent menus, puis microscopiques; si on le laisse reposer un instant, il repart en caractères gros, qui vont décroissant plus rapidement que la première fois. La scopolamine semble reporter plus loin cette rapide décroissance, l'écriture nécessite d'ailleurs alors un bien moins grand effort chez le parkinsonien.

L'ACCÉLÉRATION CARDIAQUE a toujours été minime aux doses que nous avons employées (de un quart à un milligramme et demi). La TENSION ARTÉRIELLE prise d'heure en heure après l'injection ne nous a pas montré de variations notables. Mais parfois l'on constate des phénomènes vaso-moteurs assez marqués dans les quelques minutes qui suivent l'injection, tels que bouffées de chaleur au niveau du visage sensations légères d'étourdissement.

Pour ce qui est du retentissement sur les centres supérieurs, il semble que l'on puisse distinguer deux phases. La première qui suit immédiatement l'injection dure une, deux heures et quelquefois plus : 7, 8 et 12 heures. Durant toute cette période, le malade est un peu obnubilé, à tendance à s'endormir, accuse quelques bourdonnements d'oreilles. Parfois même, on se trouve en présence d'un véritable délire ; le terme est peut-être cependant un peu fort et nous ne

voulons pas par là marquer une analogie avec le délire atropinique. Il faudrait plutôt parler d'une sorte d'état confusionnel surtout pénible pour l'entourage s'il n'est point prévenu ; il s'agit d'ailleurs là d'un cas extrême. Quoi qu'il en soit, nous verrons plus loin tout l'intérêt qui se rattache à cette période au point de vue de l'administration du médicament.

Puis suit la deuxième phase ou l'action de la scopolamine devient alors tangible, le malade éprouve une sensation de soulagement, le tremblement diminué ou disparu, les membres bien plus souples, la salivation tarie, il semble reprendre contact avec le monde extérieur.

On conçoit, dans ces conditions, que la scopolamine puisse avoir une influence heureuse sur l'état mental de ces malheureux qui, pour une certaine période, vont se retrouver dans un état presque normal.

Voici quelques observations faisant suivre l'action de la scopolamine dans un certain nombre d'états parkinsoniens.

OBSERVATION I

(Recueillie dans le service du Docteur Froment.)

S. M., 24 ans, cultivateur. Parkinson avec localisation prédominante au niveau des muscles de la mâchoire.

A 21 ans aurait présenté des signes d'encéphalite, somnolence, diplopie, céphalée, température. En janvier 24, premiers symptômes de l'affection actuelle, le premier signe remarqué est la difficulté de la mastication.

EXAMEN DU 17 JUIN 24 (épreuve de la scopolamine) : faciès pleurard. Contracture marquée des muscles abaisseurs de la mâchoire, ne referme la bouche qu'avec les plus grandes difficultés, et en s'aidant de sa main. Hypersécrétion salivaire. Lorsqu'il tire la langue, celle-ci est animée de mouvements de propulsion et de rétropulsion rapides à faible amplitude, si on lui commande de fermer les yeux, les paupières sont elles aussi le siège d'un tremblement vibratoire. La parole est difficile à comprendre. Le malade a présenté de temps à autre des périodes de tremblement au niveau des deux membres supérieurs. Il est à l'heure actuelle dans une phase d'accalmie. Sa rigidité au niveau des membres n'est pas très marquée, cependant difficulté plus grande de les mouvoir du côté droit. On retrouve la roue dentée dans les mouvements de pronation et de supination de l'avant-bras gauche, la marche est possible, mais perte sensible des mouvements automatiques du côté droit. T. A. 14-6. Pouls : 76.

Examen 15 minutes après injection de 0 gr. 0005 de scopolamine : le malade déclare qu'il a envie de dormir ; les mouvements de la langue sont diminués, pas d'autres modifications appréciables.

1 heure après : disparition presque complète du tremblement, le clignement des yeux se fait cependant en plusieurs temps rapides. Le malade referme la bouche facilement ; il en profite pour manger. Disparition de la roue dentée. Réapparition des mouvements automatiques. Les pupilles sont dilatées. La salivation tarie, la parole facile. Le malade est gai, grande sensation de mieux-être. T. A. 14.5. Pouls, 80.

3 heures après : l'action a persisté semblable.

6 heures après : le tremblement de la langue commence à réapparaître ainsi que la raideur de la mâchoire.

24 heures après : même état qu'avant l'injection.

OBSERVATION II

(Recueillie dans le service du Docteur Froment.)

H. R., 27 ans, ajusteur. Syndrome parkinsonien sans antécédents encéphalitiques nets.

Début des symptômes parkinsoniens en décembre 1923.

EXAMEN DU 23 FÉVRIER 1924 : L'aspect du malade est très figé, le regard vif. La parole lente, les réponses traînent un peu. La marche est lente, solennelle, au cours de celle-ci les membres supérieurs en demi-flexion sur l'abdomen restent immobiles, ainsi que la tête légèrement fléchie en avant. Tremblement vibratoire typique disparaissant dans les mouvements volontaires. Le malade passe par des phases d'une dizaine de jours où ce tremblement s'accroît, puis par des phases de calme.

Réflexes rotuliens et achilléens vifs. Pas de clonus. Babinski en flexion. Réflexe tricipital normal. Si l'on recherche les signes de l'hypertonie parkinsonienne, on doit reconnaître qu'ils sont discrets : roue dentée variable mais nette au membre supérieur droit; il est difficile de s'en rendre compte dans les mouvements rapides. Signe du ballottement obtenu du côté droit. La résistance des antagonistes élastique et constante apparaît très nettement sur le triceps et le biceps. Pas de constatation nette pour le réflexe de posture. Salivation et sueurs abondantes, l'état mental ne semble pas altéré. L'écriture est très malaisée.

Du début d'avril au 18 juin 24, le malade a reçu une piqûre de 0 gr. 0005 de scopolamine tous les deux jours.

EXAMEN DU 18 JUIN 24 (épreuve de la scopolamine) (la dernière piqûre remonte au 16). — Signes à peu près identiquement superposables aux précédents. Cependant le tremblement est dans une période d'accalmie. L'état général est bien conservé l'appétit est parfait, le sommeil est bon. Pouls à 80.

15 minutes après injection de 0 gr. 0005 de scopolamine : le malade accuse des vertiges et bourdonnements d'oreille qui l'ont obligé de s'étendre sur son lit. Pouls à 80. Les phénomènes un peu pénibles durent une heure et demie environ,

2 heures après : la parole est moins malaisée, on comprend mieux le malade ; la roue dentée de la pronation droite semble s'effacer. La marche est toujours lourde, mais les mouvements associés réapparaissent. La bouche est sèche, plus de sueurs. L'écriture est bien plus facile. Pas de modification appréciable des réflexes.

24 heures après : le malade est toujours sous l'influence de la scopolamine dont l'action commence cependant à décroître.

48 heures après : état semblable à celui d'avant la piqûre. Nouvelle injection de scopolamine.

OBSERVATION III

(Recueillie dans le service du Docteur Froment.)

F. A., 28 ans, cultivateur. Parkinson post-encéphalitique à prédominance du côté gauche, évoluant depuis avril 1921.

En janvier 1920 troubles visuels, diplopie, céphalée, troubles auditifs. Température légère. Début des symptômes parkinsoniens en janvier 21 par de la difficulté de la marche.

Entre le 28 février 1922 à l'hôpital ; à l'examen, le malade, le faciès un peu figé, marche le tronc incliné en avant, la tête portée latéralement à droite avec une claudication particulière : en s'appuyant sur son membre inférieur gauche le malade le fait le genou fléchi et c'est l'accentuation de cette flexion du genou qui le fait boîter. Fait singulier, la course est tout à fait normale et le malade passe instantanément de sa boiterie à la course sans claudication. Perte des mouvements automatiques dans la marche, mais non pas dans le saut en longueur. Aucun signe de lésion de la voie pyramidale. Réflexes tendineux symétriques ni exagérés, ni vifs. Babinski en flexion. Flexion combinée de la cuisse et du tronc négative ; légère syncinnésie pendant les mouvements de la main malade.

Léger tremblement au niveau du membre supérieur gauche qui est un peu raide et surtout reste constamment immobile

et figé. La roue dentée est difficile à retrouver, mais par contre, le signe du ballottement est particulièrement net à gauche.

4 MARS 1922 : première injection de scopolamine de 1/2 mmgr. Cette dose va lui être répétée tous les deux jours durant une année. Puis, jusqu'en juillet 24, il recevra 0 gr. 001 tous les jours, depuis cette date, il reçoit 0,0015 tous les jours.

EXAMEN DU 11 JUILLET 1924 (épreuve de la scopolamine) : raideur musculaire très marquée, plus à gauche qu'à droite. Tremblement à faible amplitude au niveau du bras gauche. Marche impossible. Pas de mouvements associés. Roue dentée obtenue dans la supination gauche. Signe du ballottement. Parole lente et embarrassée.

Pendant l'heure qui suit l'injection de 0 gr. 0001 de scopolamine : quelques bourdonnements d'oreille. Les pupilles sont dilatées, la bouche extrêmement sèche. La face est un peu congestionnée.

2 heures après : pas de modification des réflexes. Le malade marche tout seul. Les mouvements associés du bras sont partiellement réapparus. Ballottement et roue dentée diminués. Grosse sensation subjective de soulagement. Le tremblement a disparu. Aucun trouble cardiaque.

L'effet de la piqure disparaît lentement dans les 24 heures qui suivent.

OBSERVATION IV

(Recueillie dans le service du docteur Froment.)

B. B., 19 ans, Parkinson post-encéphalitique.

Antécédents encéphalitiques très nets en octobre 21. Début de l'affection actuelle en février 1923 par des troubles de la marche.

EXAMEN DU 1^{er} DÉCEMBRE 1923 (épreuve de la scopolamine) : aspect très figé. Faciès pleurard. La raideur est le phénomène dominant et est généralisée à tout le corps, rendant la marche assez pénible quoique possible. Il est dans

l'impossibilité à peu près absolue de se servir de ses mains. Pas de tremblement, sauf au niveau de la langue. Perte totale des mouvements associés. Les mouvements passifs rapides se heurtent toujours à la rigidité. Roue dentée très nette dans la flexion de l'avant-bras. Salivation très abondante. Cœur normal.

On fait une injection de 0 gr. 001 de scopolamine : il n'a été fait jusqu'à présent que 0 gr. 00025 et 0 gr. 0005.

20 minutes après l'injection : pas de modification.

45 minutes après l'injection : le malade paraît obnubilé, il voit trouble, est comme assoiffé, il se plaint de céphalée, il est obligé de se coucher.

2 heures après : toujours étendu sur son lit, en un état de demi-sommeil. Répond mal aux questions. Ne se plaint pas. Pas de modification nette de la contracture. Salivation tarie.

Ce n'est qu'au bout de 7 à 8 heures que cette phase d'intoxication commence à se dissiper, la dose paraît avoir été un peu forte. Le malade à ce moment déclare se sentir tout à fait bien. Il peut se servir de sa main droite, ce qui ne lui était pas arrivé depuis longtemps. On ne retrouve plus la roue dentée ni le signe du ballottement, les mouvements associés ont réapparus. La marche est bien plus souple qu'auparavant.

Chez ce malade l'action se poursuit durant tout le lendemain de l'injection et il ne revient à son état primitif que 48 heures après.

OBSERVATION V

(Recueillie dans le service du Docteur Froment.)

D. M., 41 ans, ménagère. Syndrome parkinsonien post-encéphalitique.

Au cours de l'année 1920, pendant environ 6 mois, la malade eut de continuelles envies de dormir. A la même époque, elle présente de la diplopie.

Au début de 1922, la malade s'aperçoit que ses membres inférieurs deviennent raides, ce qui l'empêche de marcher

correctement. Progressivement cette rigidité a gagné le membre supérieur et la face au point de déterminer des troubles de la parole et de la déglutition. Il lui est difficile d'écarter les mâchoires.

EXAMEN DU 23 JUIN 24 (épreuve de la scopolamine) : faciès figé, sans expression. Elle a de la difficulté pour tourner la tête ainsi que pour la mettre en extension, les yeux ont gardé leur mobilité, la parole est monotone. Au niveau des membres supérieurs, on constate une certaine rigidité, plus marquée du côté gauche. De ce même côté, on a le phénomène de la roue dentée et le mouvement de supination se fait par saccades. Tremblement léger au niveau des mains : mouvement d'émietter du pain. Ecriture très difficile. Les réflexes tendineux ne sont pas modifiés. Si l'on fait marcher la malade, on constate qu'elle se déplace à petits pas inégaux et saccadés. Ses bras pendant la marche ne se balancent pas et restent collés au tronc. Si on la fait asseoir sur une chaise et qu'on lui renverse le tronc en arrière, ses jambes restent fléchies. Pouls à 75.

1 heure après injection de 0 gr. 0005 de scopolamine : la malade se plaint de ne pas y voir clair et d'éprouver des vertiges. Pouls à 80. Pas de modification des signes parkinsoniens.

2 heures après l'injection : amélioration nette, marche plus facile, les mouvements automatiques sont récupérés. Roue dentée à peu près disparue, le tremblement n'est plus décelable, sauf au niveau de la langue. Parole facile. Ecriture bien plus correcte. La malade est gaie, désire se lever. Aucune modification du côté des réflexes.

§ 2. — Scopolamine et syndromes striés

Etant donné cette action indéniable de la scopolamine sur les phénomènes propres au Parkinson et, en particulier, sur la contracture, on peut se demander jusqu'à quel point cette scopolamine ne peut avoir une action dans un certain nombre d'affections que l'on tend à grouper actuellement avec le Parkinson dans un même syndrome strié.

Les centres striés auraient une action physiologique musculaire tonique, leur perturbation amenant des symptômes particuliers qui vont des mouvements choréiques à la rigidité musculaire en passant par le tremblement et l'athétose. On tend d'ailleurs à localiser plus exactement chaque affection : la chorée de Sydenham, la chorée chronique relèveraient de désordres transitoires ou permanents au niveau du néostriatum qui comprend le putamen et le noyau caudé, alors que le Globus Pallidus ou paleostriatum se voit attribuer la rigidité musculaire, le tremblement, l'athétose, le spasme de torsion et un certain nombre de symptômes de la maladie de Wilson.

Quoi qu'il en soit, ces affections ont entre elles un air de parenté qui peut justifier l'essai de la même médication.

Cheyne a relevé un certain nombre d'observations d'*athétose* traitées par la scopolamine : chez chacun des malades, celle-ci paraît avoir agi d'une façon prompte et efficace, mais peu durable ; d'ailleurs, elle

avait été faite à des doses minimales, de 0 gr. 0001 à 0 gr. 0002.

Babinski a traité un certain nombre de *chorées de Sydenham* par le bromhydrate de scopolamine, à la dose de 0 gr. 0002 à 0 gr. 0005 par jour et a constaté une sédation rapide des mouvements choréïques. Dans un cas particulier, il s'agissait d'une chorée intense et tenace, qui avait jusque-là résisté à l'antipyrine, au chloral et à l'arsenic et qui continuait à s'aggraver, elle s'est atténuée dès que la scopolamine a été employée et a guéri ensuite très rapidement. Dans de tels cas, il est permis, en effet, de parler de guérison, puisque les lésions de la chorée de Sydenham sont passagères. Elle n'entraîne, en effet, qu'un déficit fonctionnel des centres touchés et l'action de la scopolamine peut dès lors être curative.

Clovis Vincent a traité une *myoclonie* par la scopolamine ; lors de l'interruption du traitement, les mouvements ne revinrent pas aussi intenses et aussi nombreux. Là encore, l'on pourrait parler d'effet curatif.

De toute manière, il semble que cette médication puisse s'étendre à un assez grand nombre d'états voisins du Parkinson.

Voici une observation extrêmement intéressante, due à M. le Professeur Froment qui a bien voulu nous la laisser publier. Il s'agit d'un *spasme de torsion* typique, dans lequel la scopolamine a apporté une grosse amélioration.

OBSERVATION VI
(Docteur Froment.)

B. M., 33 ans. Spasme de torsion.

En 1920, maladie de quelques jours indéterminée : histoire très floue d'encéphalite, seulement un peu de somnolence, pas de troubles oculaires, pas de myoclonies.

Début progressif de l'affection actuelle il y a un an par un peu de raideur du genou gauche, le malade signale que lorsqu'il portait le genou en avant il se redressait d'un seul coup, comme un ressort. Puis survinrent des contractions involontaires dans les muscles du dos qui obligent le malade à des mouvements de redressement du tronc pendant la marche, mouvements qu'il cherche à compenser par la flexion du tronc sur les cuisses.

EXAMEN DU 6 OCTOBRE 1924. — Le malade étant assis, le corps un peu incliné en avant, le spasme ne paraît qu'à certains moments. On note simplement une légère agitation des muscles de la face, sortes de contractions fibrillaires amenant un mouvement de rapprochement des lèvres avec élévation de l'aile du nez du côté gauche. Dès qu'on lui fait serrer la main, le malade se renverse en arrière tronc et tête, la physionomie se crispe et l'on voit un mouvement d'élévation des sourcils. Les muscles du cou se contractent et, en particulier, le peaucier, avec un mouvement d'abaissement et de torsion de la bouche ; la main droite se place en attitude de main d'accoucheur.

Dès que le malade se redresse, on voit son tronc se renverser fortement en arrière, formant avec les membres inférieurs un angle de 110° , en même temps que les membres supérieurs se raidissent en extension. Le tronc dans cette attitude est en état d'oscillation permanente. Le malade ne pouvant éviter le renversement en arrière qu'à condition de se pencher en avant et de modifier constamment ses positions par de petits mouvements de salutation. Le spasme décroît au bout d'un instant, mais dès qu'il fait un effort,

qu'il se fatigue, le spasme reparait. C'est ainsi qu'examiné le matin avant d'avoir marché il ne présente aucun des troubles en question.

Le malade marche les jambes un peu raides et surtout la jambe gauche, elle s'étend à certains moments comme un ressort et cette extension de la jambe gauche semble déclencher le spasme de torsion. Le malade remarque que, dans la marche lente, le spasme est beaucoup plus marqué que dans la marche rapide et c'est dans la course que le phénomène s'atténue le plus.

Réflexes rotuliens un peu vifs, achilléens normaux. Pas de Babinski. Les pupilles réagissent. Pas de tremblement. Ebauche de roue dentée dans la pronation, supination gauche, peu sensible dans l'extension de l'avant-bras.

1^{er} novembre 1924. — On commence la *scopolamine* à 0 gr. 00025. Aucun phénomène d'intoxication. Le malade se déclare un peu soulagé. Mais si les spasmes se renouvellent moins fréquemment, ils sont à peine moins intenses.

Jusqu'au 10 novembre 1924, doses journalières de *scopolamine* d'abord à 0 gr. 00025, puis à 0 gr. 0005, puis à 0 gr. 001.

EXAMEN DU 10 NOVEMBRE 1924. — Sous l'action des injections quotidiennes d'un milligramme de *scopolamine*, on observe un grand mieux. Le malade va et vient bien plus facilement, le spasme ne se reproduit pas pour la moindre cause, mais seulement à l'occasion des efforts violents, et encore est-il bien moins marqué et d'une durée plus fugace. La veille, le malade a eu seulement trois crises spasmodiques.

Le malade se déclare transformé et, très amélioré, il n'accuse aucun trouble, ni aucune intolérance pour la *scopolamine*, il demande formellement que l'on continue les injections.

La scopolamine a été employée par MM. Bériel et Devic dans un autre cas de spasme de torsion, rapporté dans le *Lyon Médical* du 25 mai 1924. Il s'agit d'un malade assez superposable au précédent, où « les efforts déclanchaient toute une série de spasmes musculaires. La station debout faisait apparaître une lordose dont l'aspect rappelait celui des myopathies ». Les auteurs rapportent que l'hyoscine employée à la dose de trois quarts de milligramme par jour, *per os*, a un peu atténué la violence des spasmes.

§ 3. — **Scopolamine** **et contractures pyramidales**

Devant ces résultats, on a pu être tenté d'administrer la scopolamine aux contractures pyramidales. Les effets obtenus viennent encore marquer la différence profonde qui sépare cliniquement les contractures pyramidales des extra-pyramidales.

Dans le parkinson, comme l'indique M. le Professeur Agrégé Froment, il semble que l'on soit en présence de muscles qui, de par leur tonicité, s'opposent aux mouvements actifs ou passifs que l'on veut leur faire exécuter. Dans la contracture pyramidale, par contre, la résistance croît au fur et à mesure que l'on tend les muscles intéressés ; dans ce cas, on peut

comparer ces derniers à un ressort toujours tendu qui cherche à faire revenir le membre en une place immuable. La rigidité du Parkinson, au contraire, fige les membres dans l'attitude qu'on leur a imprimé, les muscles ne sont pour ainsi dire jamais au repos. Essaie-t-on de modifier l'attitude, les antagonistes s'opposent immédiatement à l'agoniste pour lui faire respecter la position primitive quelle qu'elle soit et quel que soit le sens du mouvement ; le muscle parkinsonien tend toujours à se stabiliser en arrêt.

A la différence de ce qui se passe pour les contractures parkinsoniennes, la scopolamine ne modifie en rien les contractures pyramidales que l'on s'adresse soit à de vieux hémiplésiques, soit à des scléroses en plaques ; les phénomènes ne se modifient point, clonus et signe de Babinski persistent l'avant comme après, sans modification en plus ou en moins.

Ainsi donc d'accord avec la clinique la scopolamine distingue les deux variétés de contracture qui paraissent aujourd'hui différentes dans leur essence. L'une, la contracture pyramidale libérant les centres sous-jacents du contrôle des centres corticaux. L'autre, la contracture extrapyramidale mettant en jeu d'autres centres toniques et peut-être même d'autres mécanismes musculaires. Nous allons essayer de voir dans le chapitre suivant comment le rôle de la scopolamine peut être envisagé à la lumière de ces nouvelles théories.

CHAPITRE III

Du mécanisme d'action de la Scopolamine

Ces deux modalités de contraction semblent s'éclairer, si l'on veut bien admettre avec Ramsay Hunt, que le muscle possède deux fonctions, l'une statique, l'autre dynamique ; ces deux fonctions se complétant l'une l'autre, mais cependant étant dissociables comme nous le montre la pathologie et dans une certaine mesure l'action de la scopolamine.

Cette double fonction, d'ailleurs, n'est pas seulement une vue de l'esprit, elle repose sur une dualité histologique de la structure musculaire. Cette dualité semblant se poursuivre encore pour l'innervation de ce double organisme et se retrouver à nouveau au niveau des organes centraux de commande.

Il y a longtemps que Bottazzi a montré cette dualité histologique, distinguant dans le muscle myofibrilles et sarcoplasme. Et à ces deux entités anatomo-

miques, il a fait correspondre deux fonctions physiologiques : des myofibrilles dépendent les mouvements rapides : la fonction clonique, du sarcoplasme dépend les phénomènes statiques : le « mouvement arrêté », si j'osais dire, le tonus en un mot.

Dès lors, la rigidité ou plus exactement l'hyper-tonie musculaire parkinsonienne, difficilement explicable si l'on ne se base sur cette dualité, se comprend mieux si, avec Franck, Négro, Marinesco, on en fait siéger la cause au niveau de ce sarcoplasme.

Non pas d'ailleurs que ce soit le sarcoplasme en lui-même qui soit touché, mais bien son système d'innervation. De même que pour le système dynamique, une lésion centrale va produire une contracture pyramidale à localisation myofibrillaire, de même une lésion du système statique va produire l'hyper-tonie sarcoplasmatique. Restait à déterminer ce qu'était ce système statique.

Or, tout muscle volontaire, en outre de ses nerfs moteurs faits de fibres myélinisés issues du système cérébro-spinal et destinées à la myofibrille, reçoit en outre des fibres amyéliniques ayant l'aspect des fibres sympathiques.

De plus, Daniélopou, Radovici et Carniol ont démontré que le système parasympathique a une action excitante sur le tonus musculaire ; ils admettent même que le muscle volontaire a une innervation végétative double : sympathique et parasympathique ; le groupe para-sympathique augmentant la tonicité, alors que le sympathique est un inhibiteur de cette fonction. Plus simplement, Salmon admet une seule voie végé-

tative et déclare que les stimuli para-sympathiques, à fonction hypertonique, se transmettent au sarcoplasme par les filaments sympathiques intramusculaires que nous venons de voir s'y rendre.

Nous voici donc amenés à cette conception que c'est le sarcoplasme qui est le siège des troubles du tonus, ce sarcoplasme semblant sous la dépendance du parasymphatique. Soit d'ailleurs que l'influence soit directe, soit par une sorte d'action trophique, le parasymphatique déterminant alors des troubles nutritifs intramusculaires aboutissant à la formation de matériaux toxiques pour le sarcoplasme.

Or, l'anatomie pathologique montre que les lésions du parkinson siègent dans le système strié et le mésencéphale, en particulier Locus Niger que Tretiakoff considère comme un centre sympathique. Et Salmon fait remarquer à juste titre qu'ainsi se trouvent libérés par la destruction de ces centres sympathiques, les centres ponto-bulbaires sous-jacents où se place le centre dorsal du vague. D'où hypotonie du système sympathique et hypertonie du parasymphatique. Et nous voici amenés par cette hypothèse en présence directe de la cause de l'hypertonie parkinsonienne : la lésion centrale mésencéphalique et striée libérant les centres sous-jacents et conditionnant l'hyperfonctionnement parasymphatique avec la répercussion que nous avons vue sur le fonctionnement du sarcoplasme.

D'ailleurs, chez nos parkinsoniens, ce dysfonctionnement du système végétatif ne se manifeste pas seulement par l'hypertonie musculaire, mais bien encore

par d'autres symptômes, tels que la sialorrhée, l'hypersecrétion lacrymale, l'exagération des réflexes oculo-cardiaques, l'abolition de la glycosurie adrénalinique.

Il était naturel d'essayer de confirmer ces vues par des recherches pharmacologiques, comme l'ont fait de Lisi et Campanacci ; ils ont montré que les parkinsoniens réagissent moins que les sujets normaux aux substances sympathicotoniques et beaucoup plus qu'eux aux substances vagotoniques.

Dans le domaine des vagotoniques, l'on voit la pilocarpine, la vératrine augmenter dans une notable mesure tous les symptômes du parkinson et en particulier l'hypertonie. Au sujet de la vératrine d'ailleurs, nous avons déjà fait remarquer combien il est curieux de voir l'analogie des myogrammes des animaux vérétrinisés avec ceux des sujets parkinsoniens ; et l'on peut se demander jusqu'à quel point ce n'est pas en excitant leur parasymphathique que l'on arrive ainsi à les parkinsoniser.

Au contraire, si l'on soumet ces mêmes sujets aux substances sympathicotoniques ou hypovagotoniques, les phénomènes ou disparaissent ou s'améliorent d'une manière transitoire, parmi ces substances citons l'adrénaline, l'atropine et enfin notre scopolamine.

La question se pose de savoir si la scopolamine agit sur les centres sympathiques pour les exalter ou sur les centres parasymphathiques pour les inhiber. Il semble bien que l'on doit lui accorder, avec beaucoup d'expérimentateurs, et de même qu'à l'atropine, une action paralysante sur le parasymphathique. Son action

d'ailleurs se comprend mieux si on la voit agir sur un centre qui, lui, n'est pas lésé, mais simplement en hyperfonstionnement, car libéré du contrôle sus-jacent. Pour un temps, elle va lui apporter un frein, aussi longtemps qu'elle persistera dans l'organisme, son action diminuera, puis cessera, au fur et à mesure de son élimination. Sans qu'elle puisse en aucun cas avoir une vertu curative sur la lésion qui, elle, est définitive et sur laquelle elle ne peut agir.

CHAPITRE IV

Modes d'administration

§ 1. — Posologie

Comme dans beaucoup d'autres cas, c'est la voie sous-cutanée qui est préférable à la buccale pour l'administration de la scopolamine. En effet, de cette manière, l'effet est bien plus constant, le dosage bien plus rigoureux. Nous pensons qu'il faut réserver l'ingestion aux cas qui peuvent parfois se présenter en clientèle où la voie sous-cutanée est difficile à employer. Dans ces conditions d'ailleurs, même lorsqu'on l'emploie concurremment à la teinture de jusquiame, les résultats observés ne peuvent être comparés à ceux obtenus par l'injection.

LES DOSES. — Les doses sous-cutanées qu'avait indiquées Lannois comme début : le dixième de milligramme, semblent bien faibles. Et nous n'avons jamais vu apparaître d'accident en injectant d'emblée un quart de milligramme de bromhydrate ou de chlor-

hydrate de scopolamine. Peut-être d'ailleurs, d'après ce que nous avons dit plus haut, le sujet parkinsonien peut-il recevoir dans les conditions particulières où il se trouve, des doses plus fortes qu'un individu sain.

D'autre part, nous n'avons guère dépassé un milligramme et demi, cette dose semblant un maximum qu'il convient de ne pas dépasser, de crainte d'accident. Il ne faut d'ailleurs parvenir à ce chiffre que progressivement.

LA DOSE PERSONNELLE. — Nous avons remarqué qu'il y a une sorte de coefficient personnel pour chaque malade, chacun se trouvant bien d'une certaine dose non déterminable d'avance et qui se trouve généralement située entre un quart et un milligramme. Par tâtonnements, on arrive à celle qui convient et on peut y rester souvent très longtemps en retirant toujours le même bénéfice, sans être obligé de passer aux doses supérieures.

LE RYTHME DE L'INJECTION. — C'est encore là une question d'espèce qui ne peut être déterminée d'avance et qui dépend du temps pendant lequel la scopolamine tient l'organisme sous son action. En général, nous espaçons les piqûres de 48 heures. Parfois, on peut laisser le malade pendant deux jours au repos complet : par exemple une piqûre de 1 milligramme tous les trois jours. Dans d'autres cas, il est préférable de se contenter d'une petite dose journalière, par exemple un quart de milligramme. De toute façon,

il ne nous est jamais arrivé d'avoir à faire plus d'une piqûre par jour.

L'HEURE DE L'INJECTION. — M. le Professeur Agrégé Froment tenant compte des deux phases distinctes d'action de la scopolamine, insiste sur l'importance du choix de l'heure de l'injection.

La première phase, que l'on pourrait appeler perturbatrice, est caractérisée par des phénomènes de dépression le plus souvent, mais parfois d'excitation, voire même de délire.

Sa durée est éminemment variable. Tantôt courte, comme chez ce malade qui, sorti de chez son médecin, où il venait de se faire faire une piqûre, éprouvait des phénomènes vertigineux à peine arrivé dans la rue et avait quelques difficultés pour rentrer à son domicile. « J'étais comme ivre », disait-il, assez mécontent. On conçoit dans ce cas et dans tous ceux semblables, qu'il y ait intérêt à ce que la piqûre soit faite avant même que le malade ne se lève, pour qu'il puisse franchir cette étape de troubles dans les meilleures conditions requises.

Cette période peut être plus longue : trois ou quatre heures ; et il est des malades qui n'hésite pas à s'éveiller en pleine nuit pour se faire leur piqûre et ainsi arriver au matin dans la phase active et pourrait-on dire, bienfaisante de la scopolamine ; tel ce malade qui nous racontait que durant toute l'époque des vendanges, il se piquait à quatre heures du matin pour pouvoir aller quand même à son travail au petit jour.

D'autres parkinsoniens trouveront leur intérêt dans la piqûre faite le soir, avant de se coucher, lorsque la période perturbatrice est anormalement longue. Ces cas étant cependant rares, il ne faudrait point, comme dit M. Froment, « déchaîner le prisonnier pendant qu'il dort ».

Il nous faut ajouter d'ailleurs que pas un malade n'hésite entre le petit inconvénient de cette période et l'avantage qu'il sait devoir retirer de son injection. Toutefois, on conçoit l'intérêt qu'il y aura, lors d'un début, de le prévenir tant pour lui que pour son entourage, de ce qui va, sans doute, se passer.

LA NATURE DE L'INJECTION. — Il faut enfin signaler que toutes les piqûres n'agissent pas, alors même que l'on emploie des marques qui semblent offrir toute garantie. Ce fait pouvant faire croire au malade, voire même au médecin, à un épuisement de l'action du médicament. La cause en vient sans doute d'impuretés variant suivant les échantillons. La scopolamine étant tirée du résidu de la fabrication de l'atropine et de l'hyosciamine, à partir de la jusquiame, on comprend que cet alcaloïde puisse rester associé à une quantité plus ou moins grande d'alcaloïdes étrangers. Le malade d'ailleurs s'aperçoit lui-même rapidement si sa piqûre doit agir ou non. Et nous en avons vu qui pouvaient, simplement par l'effet ressenti, nous déclarer si nous avions employé la scopolamine de la pharmacie de l'hôpital ou un échantillon d'hyoscine du commerce, l'un et l'autre devant être chimiquement semblables cependant.

LES PHASES D'INTERRUPTION. — Le mode d'administration généralement recommandé est de poursuivre le traitement durant 12 ou 13 jours, puis d'interrompre quatre jours.

Mais, bien souvent, il est difficile d'appliquer cette règle, car le malade essaie de tricher par tous les moyens en son pouvoir. En effet, au bout de ces quatre jours, tous les symptômes ont repris leur plein cours. Et ce malade qui, avec sa scopolamine, pouvait avoir au moins un embryon d'activité, est obligé de rester confiné au lit, bienheureux encore s'il peut s'alimenter seul. On conçoit dès lors que certains parkinsoniens tiennent à leur scopolamine, au moins autant que le morphinomane à sa drogue.

Aussi bien semble-t-il que l'on ait intérêt pour le faire accepter plus facilement au malade, de rapprocher les périodes d'interruption, mais, par contre, d'en diminuer la durée : par exemple, sept jours de scopolamine et deux jours d'arrêt.

D'ailleurs, cette interruption est-elle, même, absolument nécessaire ? Le malade de l'observation III n'a pas eu de coupure dans son traitement depuis bientôt près d'un an, sans que son état général soit altéré ; et pourtant il est à l'heure actuelle à un milligramme et demi journalier.

§ 2. — Les associations

Il était intéressant d'examiner si on tirait un bénéfice d'associer la scopolamine à d'autres corps. Diverses combinaisons ont été essayées avec des résultats variables.

AVEC LA TEINTURE DE JUSQUIASME. — Cette association étudiée par MM. Rebattu, Dechaume, Mollon et Sédaillan, surtout par la voie gastrique, ne s'est pas montrée d'une grande efficacité. Dans cette combinaison, la teinture de jusquiame semble agir surtout sur les douleurs, quand elles existent. D'autre part, sous son influence, le malade semble beaucoup plus enclin au sommeil qu'auparavant. Les doses habituellement employées ont été de 15 à 20 gouttes *per os* par jour. L'accoutumance semble d'ailleurs se faire assez facilement par cette voie gastrique.

AVEC LE SULFATE DE MAGNÉSIE. — Le sulfate de magnésie a été employé par Artault de Vevez dans le traitement de la maladie de Parkinson. Puis, Paulian et Brauner de Bucarest combinèrent son action à celle de la scopolamine. En sus de la piqure de scopolamine aux doses habituelles (0,001 milligramme), ils injectent par voie rachidienne deux cmc de la solution à 25 pour 100 de sulfate de magnésie. Ils ont remarqué que ce dernier corps ainsi employé a pour effet de diminuer le temps qui s'écoule à partir de l'injection de scopolamine jusqu'à ses premiers

effets et d'autre part qu'il prolonge son action de 2 à 8 heures suivant les cas. L'inconvénient de la méthode résulte de ce fait que pour un bénéfice qui ne semble pas énorme, on est obligé de recourir à une injection intrarachidienne, pas toujours commode à manier dans tous les milieux.

AVEC LA STRYCHNINE. — La strychnine ne nous a pas semblé renforcer sensiblement l'action de la scopolamine. Avec les doses employées (0,002 milligramme), nous avons vu une très légère exaltation de la réflectivité. De plus, la phase perturbatrice de l'action de la scopolamine, nous a semblé raccourcie.

AVEC LE LUMINAL, LE GARDÉNAL. — Comme on peut s'y attendre, ces corps sont surtout des hypnotiques et semblent posséder une action principalement corticale. Des doses, même relativement faibles, et un peu prolongées de ces médicaments, semblent amener assez rapidement l'organisme à saturation : les signes du Parkinson peuvent dès lors s'estomper dans une sorte de prostration générale. Souques a attiré l'attention sur cette sorte d'électivité du gardénal dans un cas où il a vu ce dernier calmer des crises d'épilepsie jacksonienne, alors qu'il n'intervenait pas sur des secousses myocloniques interparoxystiques co-existant chez le même malade. Le gardénal ayant une action sur la lésion corticale génératrice des crises convulsives, mais restant sans effet sur la région striée, qui, elle, reste sous la dépendance thérapeutique de la scopolamine. Il est intéressant d'ajouter que cer-

tains auteurs ont même fait remarquer que sous l'action des médicaments anticonvulsivants à haute dose (gardénal, bromures), des mouvements choréiques ou athétosiques peuvent apparaître, témoins peut-être de la synergie fonctionnelle entre les centres corticaux et sous-corticaux. Aux deux syndromes cliniques correspondent les deux alcaloïdes dont l'action ne se superpose pas, étant donné leur sorte d'électivité propre, à moins qu'il n'y ait coexistence des deux syndromes chez le même malade.

AVEC L'ATROPINE. — C'est là l'association qui nous a toujours paru donner les résultats les meilleurs. Les doses moyennes employées ont oscillé de un demi à un milligramme de scopolamine et de un quart à un demi milligramme d'atropine. Dans ces conditions, nous avons pu voir l'effet de la scopolamine prolongé de 4 à 8 heures, la période initiale plus courte, l'action plus manifeste tant au dire du malade que par l'examen systématique de tous les symptômes. Tout se passe comme si, avec cette association, on avait augmenté la dose de scopolamine ; le fait ne devant point surprendre étant donné les analogies des deux corps. Cependant, il n'en faudrait pas conclure que l'on peut indifféremment employer l'un ou l'autre. Si l'on persévère dans cette association, on voit, en effet, qu'au bout d'un certain temps, il faut assez rapidement augmenter la dose d'atropine pour voir l'effet rester constant. Il semble qu'à la différence de ce qui se passe avec la scopolamine, ainsi que nous allons le voir, l'accoutumance à l'atropine soit assez rapide.

Si l'on emploie l'atropine seule, le malade s'y habitue rapidement et l'on se voit obligé d'arriver dans un assez court laps de temps à des doses qui peuvent être énormes (12 milligrammes dans un cas de Roussy) pour obtenir une amélioration appréciable ; ces doses n'étant pas d'ailleurs sans amener certains malaises qui forcent à interrompre le traitement.

En définitive, c'est cette association avec l'atropine qui semble devoir être la plus profitable ; à condition de la poursuivre durant une assez courte période, puis de continuer la scopolamine seule, puis reprendre les deux. La base du traitement doit être la scopolamine, l'atropine pouvant servir d'adjuvant passager sans poursuivre trop longtemps, pour ne pas arriver à l'accoutumance.

CHAPITRE V

La Toxicité

§ 1. — Les fortes doses

L'action toxique est indéniable dès que l'on s'approche de 2 milligrammes ou au-dessus. A ces doses apparaît d'abord une dilatation pupillaire, très prononcée, dix minutes après l'injection ; le pouls devient rapide, le sujet éprouve une légère sensation de vertige. Si la dose est plus forte, le vertige s'accroît à tel point que la station debout et la marche deviennent impossibles. Le sujet se plaint de sécheresse de la gorge. Il tombe dans une sorte d'ivresse comparable à celle de l'alcool, il est pris de délire, éprouve des perversions sensorielles de la vue, de l'ouïe, de l'embarras de la parole, du tremblement de la langue. Au bout de 4 à 5 heures, les signes d'excitation commencent à disparaître pour faire place à une lourde somnolence, au réveil le patient reste plongé dans un état d'affaissement marqué.

A doses plus élevées encore, la scopolamine provoque des troubles de la respiration et de la déglutition et le coma.

Pour ce qui est de l'action défavorable sur le cœur, elle semble avoir été manifestement exagérée. Konrad, Bruce repoussaient même l'emploi de l'hyoscine chez des malades présentant des lésions cardiaques. Krauss, de Rubert, et plus près de nous, M. Rebattu, déclarent qu'il n'existe pas de contre indications cardiaques. L'augmentation du nombre des pulsations qui se manifeste quelques minutes après l'injection des doses moyennes de scopolamine est toujours éminemment momentanée. Cheynet relate le cas d'un malade porteur d'un rétrécissement mitral qui, pendant trois mois, fut soumis au traitement par le chlorydrate d'hyoscine, aux doses moyennes de un demi milligramme, sans aucun accident cardiaque.

En définitive, les doses toxiques d'hyoscine semblent agir en déterminant quelques troubles de la conscience et surtout des phénomènes bulbaires, fait qui ne peut que confirmer l'hypothèse voulant voir dans l'action de la scopolamine une inhibition des centres tonigènes bulbaires en hyperfonctionnement. A petites doses, elle modère ce qu'ils ont de dérégulé, lui apportant en quelque sorte un frein. A plus forte dose, l'action se poursuit toujours dans le même sens, mais en arrive à l'intoxication.

§ 2. — La répétition des doses

La répétition des doses dans le temps arrive-t-elle à provoquer une sorte de « *scopolaminomanie* », comparable à la morphinomanie ? C'est là une des questions les plus intéressantes à résoudre, pour savoir si l'on est en droit de traiter les parkinsoniens par ce remède.

En premier lieu provoque-t-elle une cachexie analogue à celle observée à la suite de l'injection prolongée d'un certain nombre d'autres stupéfiants. Et d'autre part, son action s'émousse-t-elle lentement ou rapidement avec comme corollaire l'obligation d'augmenter les doses. Si l'on considère les cas de Parkinson anciens traités de cette manière, on peut relever des observations où l'on voit des malades soumis pendant quatre, cinq et même dix ans à ce même remède sans répercussion sensible sur leur état général. Il ne semble pas que leur santé ait été sensiblement plus atteinte que celle d'autres malades chez qui l'on s'était abstenu, et que l'on pouvait de la sorte considérer comme des témoins. Cependant, durant toute cette longue période, ils avaient toujours tiré un bénéfice quotidien de leur traitement.

Le cas le plus long de parkinsonisme post-encéphalitique qu'il nous ait été donné de suivre est celui du malade de l'observation N° III. Ce malade a reçu sa première injection de scopolamine de un demi milligramme le 4 mars 1922. Pendant une année, il est

resté au régime d'une piqûre d'un demi milligramme tous les deux jours. Puis, il y a eu successivement des doses journalières de $\frac{1}{2}$, 1 et 1 milligramme et demi.

Depuis trois mois, il reçoit un milligramme et demi tous les jours. Ce malade est, à l'heure actuelle, dans un état de santé aussi satisfaisant que possible; aucun signe ne vient déceler une atteinte de l'état général, la piqûre amène toujours la même sédation. Avant d'être sous son influence, on peut le voir étendu sur son lit dans l'impossibilité absolue de marcher sans se faire aider par un ou deux de ses camarades, incapable de s'alimenter ou de faire quoi que ce soit seul; après la piqûre, il va et vient dans la salle, vaque à ses occupations, aide pour les menus besoins du service. Voici donc un malade qui reçoit de la scopolamine toujours avec bénéfice, sans que les doses aient été augmentées d'une manière très considérable depuis bientôt près de trois ans.

Le malade de l'observation IV est soumis au même traitement depuis près d'un an, de même que celui de l'observation V. Tous les autres très nombreux cas qu'il nous a été donné de suivre, ont été soumis à la scopolamine durant 6 à 9 mois, puis ont poursuivi chez eux. Chez aucun, nous n'avons observé de signes de déficience physique marquée, si ce n'est ceux inhérents à l'évolution très lente de l'affection dont ils sont frappés.

Somme toute, pas de retentissement marqué sur l'état général, malgré la longue prolongation des doses. Et, d'autre part, pas d'épuisement trop rapide de

l'action thérapeutique comme avec tant d'autres médicaments. Schaltenbrand partage d'ailleurs ces vues et déclare que « la scopolamine ne provoque pas de cachexie comme la morphine (du moins on n'en a point d'exemples) ; elle conserve toujours son activité thérapeutique, activité qui en justifie formellement l'emploi chez les parkinsoniens ».

Cependant, il faut noter que la suspension du traitement, lorsque le malade y est soumis depuis un laps de temps assez long, provoque une aggravation subite des symptômes. Chez les parkinsoniens frustes d'ailleurs l'aggravation qui résulte de l'arrêt de la scopolamine peut faire place au bout de quelques jours à une sédation spontanée sans nouvelle administration. Ces phénomènes peuvent rappeler les accidents de démorphinisation, sans cependant que nous ayons vu un cas où ils aient pu faire courir quelque danger au malade.

En définitive, là encore, les avantages de la scopolamine l'emportent nettement sur ses quelques inconvénients et cette longue tolérance de l'organisme pour la médication, ainsi que son peu de toxicité en font un des principaux arguments en faveur de son emploi.

CONCLUSIONS

I. — La scopolamine est la médication par excellence des syndromes parkinsoniens, dont elle diminue les troubles. Elle n'est, il est vrai, qu'une médication palliative. Elle paraît encore se montrer active dans d'autres symptômes striés : chorée, athétose, spasme de torsion.

II. — La scopolamine a deux phases d'action, la première, véritable *phase toxique*, ou plus exactement *perturbatrice*, s'accompagnant de troubles diffus : somnolence, délire, état vertigineux, troubles de l'acomodation, troubles de l'équilibre. Et une deuxième phase, ou *phase de libération*, d'une durée variable au cours de laquelle s'atténuent le tremblement parkinsonien et plus encore la rigidité.

III. — Les caractères de ces deux phases doivent être étudiés dans chaque cas particuliers afin de préciser quelle doit être la dose employée et le mode d'administration : injection ou ingestion, heure de la journée où la scopolamine doit être employée, rythme des injections et durée des phases d'interruption.

IV. — L'association médicamenteuse qui semble donner les résultats les plus appréciables est celle avec l'atropine.

V. — La scopolamine ne semble pas déterminer d'intoxication chronique de l'organisme. On peut en administrer durant des années sans en augmenter sensiblement les doses et sans qu'il paraisse se produire ni réelle accoutumance ni état cachectique analogue à celui observé chez les morphinomanes.

VI. — L'action de la scopolamine semble résulter d'une inhibition des centres tonigènes de la voie extrapyramidale. Ces centres qui siègent dans la protubérance et le bulbe se trouvent en hyperfonctionnement du fait de la lésion des centres sus-jacents qui les a, pour ainsi dire, libérés.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu :

A. PIC

LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 12 Novembre 1924

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- ALQUIER. — Sur le traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson. (*Rev. Neuro.*, 1905, p. 644.)
- Traitement de la maladie de Parkinson. (*Rev. Neur.*, 1920, p. 87.)
- ANGLADE. — Les lésions du système nerveux central dans l'agitation motrice et dans la rigidité musculaire. Rapport au 26^e Congrès des aliénistes et neurologistes. (*Rev. Neur.*, 1922, p. 1.140.)
- ARTAUT DE VEVEZ. — Traitement de la paralysie agitante par les injections intramusculaires de sulfate de magnésie. (*Bull. Société de Thérapeutique*, 1921, p. 269.)
- AVEZZU. — La scopolomina nei postumi di encefalite epidemica. (*Gazz. d. Osp., Milano*, 1922, p. 606.)
- BABINSKI. — L'action de la scopolamine dans la chorée de Sydenham. (*Rev. Neur.*, 1907, p. 86.)
- BABINSKI et FROMENT. — Hystérie, pithiatisme et troubles nerveux d'origine réflexe. (Masson, édit., 1918.)
- BARBARO. — Contributio allo studio ed alla cura dell' atetosi. (*Archivio Italiano di Clinica Medica*, 1894, p. 894.)
- BERIEL. — Le bilan de l'encéphalite léthargique. (*Lyon Médical*, 1921, n^{os} 22 et 23.)
- BERIEL et DEVIC. — Spasme de torsion. (*Lyon Médical*, 25 mai 1924.)
- BOTTAZI. — Nouvelles recherches sur les muscles striés et sur les muscles lisses d'animaux homéothermes. (*Archives italiennes de Biologie*, 1916, p. 17-62.)
- CHEYNET. — De l'hyoscine, quelques applications thérapeutiques. (*Thèse de Lyon*, 1897-98, n^o 98.)

- COMPIN. — Etude clinique des formes anormales de la maladie de Parkinson. (*Thèse de Lyon*, 1901-02.)
- CRAMPON, MOREL et DUTHOIT. — Trois cas d'intoxication par l'hyosciamine. (*Presse Médicale*, 1922, p. 1.104.)
- CUSHNY. — Hyoscine and hyoscyamine. (*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1921, p. 17.)
- DANIELOPOLU RADOVICI et CARNIOL. — Recherches sur le tonus des muscles volontaires. Rôle du système végétatif dans la production de l'hypertonie des muscles volontaires. (*Rev. Neur.*, 1922, p. 1.186.)
- DEMOLE et REDULIE. — Syndromes extra-pyramidaux apparentés à la dégénérescence hépato lenticulaire. (*Rev. Neur.*, 1922, p. 1.186.)
- DUCAMP, GUEIT et BARBET. — Du traitement de la sclérose en plaques par des injections de scopolamine. (*Presse Médicale*, 1922, p. 676.)
- FABRE. — La constitution de la scopolamine, état actuel de la question. (*Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1921, p. 336.)
- FOIX et BERGERET. — Contribution à l'étude de la nature des réflexes tendineux dans leur rapport avec le tonus musculaire et le grand sympathique. (*Rev. Neurol.*, 1922, p. 1389.)
- FOIX et THÉVENARD. — Les réflexes tendineux dans la maladie de Parkinson. (*Rev. Neur.*, 1922, p. 948.)
- FROMENT. — Le déficit psychique dans les états parkinsoniens post-encéphalitiques. (*Rev. Neur.*, 1921, p. 649.)
- GUIDI. — Une action singulière de la pilocarpine dans les lésions cérébrales et particulièrement dans les phénomènes unilatéraux de l'épilepsie. (*Rivista Sperimentale di Freniatria*, 1923, p. 412.)
- GUILLAUME. — *Le Sympathique*, Paris, 1921, p. 174.
- HERLITZTTA. — Recherches sur la contracture et la rigidité déterminées par le chloroforme. (*Archivio di Fisiologia*, 1916, p. 157.)
- JOTEYKO. — *La fonction musculaire*, Paris, 1909. (Doin édit.)
- KREBS. — Disparition complète des mouvements involontaires rythmés par un traitement de gardénal et de scopolamine associés. (*Encéphale*, 1922, p. 482.)

- LÉVY (Georg.). — *Thèse de Paris*, 1922.
- LHERMITTE, CORNIL et QUESNEL. — Le syndrome de la dégénérescence pallido-pallidale progressive. (*Rev. Neur.*, 1920, p. 262.)
- LHERMITTE et QUESNEL. — Effets des arsenicaux dans les contractures organiques et la maladie de Parkinson. (*Rev. Neur.*, 1919, p. 913.)
- LHERMITTE. — Les syndromes physio-pathologiques du corps strié. (*Paris Médical*, 1920, p. 247.)
- MAGALHAES LEMOS. — Action de la scopolamine sur le clonus et la réflectivité en général dans un cas de syndrome parkinsonien post-encéphalitique. (*Rev. Neur.*, 1923, p. 424.)
- MARINESCO. — Un cas de parkinsonisme post-encéphalitique avec examen histologique du système nerveux. (*Rev. Neur.*, 1922, p. 1012.)
- MEGGENDORFER. — Ueber encephalitis lethargica schlaf und scopolamin wirkung. (*Deutsche Ztschr. f. Nervenh.*,
- MEIGE. — Traitement de la maladie de Parkinson. In : Robin, *Traité de thérapeutique, Système nerveux*, tome II, p. 262.
- MOORE. — Traitement de l'encéphalite. (*The Journal of the American Association*, 1923, p. 849.)
- PARKINSON. — *Essai sur la paralysie tremblante*, 1817. Traduit et annoté par Souques et Alajouanine, Paris, 1923. Masson édit.
- PAULIAN et BAGDASAR. — A propos du traitement du parkinsonisme. (*Presse Médicale*, 7 sept. 1921.)
- PAULIAN et BRAUNER. — Sur l'action combinée de l'hyoscine et du sulfate de magnésium dans les manifestations dépendants du noyau lenticulaire. (*Presse Médicale*, 11 nov. 1922.)
- PIC et BONNAMOUR. — *La phytothérapie*. (Paris, 1923. Bailière, édit.)
- PIENKOWSKI. — Les mouvements brachysyncinétiques et mégasyncinétiques. (*Rev. Neur.*, 1924, p. 531.)
- PIERRON. — Les formes et le mécanisme nerveux du tonus. (*Rev. Neur.*, 1920, p. 986.)

- PIERRE, MARIE (Pierre) et BOUTTIER. — Action comparée du bromhydrate de cicutine et du curare dans le traitement de la contracture. (*Rev. Neur.*, 1922, p. 544.)
- POPHAL. — Zur frage der vagotonie. (*Deutsche Med. Woche.*, 1921, p. 881.)
- RADOVICI et NICOLESCO. — L'action de l'atropine sur les mouvements involontaires de l'encéphalite épidémique. (*Presse Médicale*, 1921, p. 83.)
- RAMSAY HUNT. — Les types striés et les types thalamiques de l'encéphalite. (*American Jour. of Med. Sc.*, 1921, p. 481.)
- RAMSAY HUNT. — Le système statique ou postural et ses relations avec les états hypertoniques des muscles, du squelette. Spasticité, rigidité et spasme tonique. (*Encéphale*, 1922, p. 376.)
- RAMSAY HUNT. — Nouvelle contribution à la conception des systèmes statiques et kinétiques de la motilité. (*Encéphale*, 1924, p. 10.)
- REBATTU, DECHAUME, MOLLON et SÉDAILLAN. — La teinture de jusquiame et l'hyoscine dans la maladie de parkinson. Influence sur le tremblement et le sommeil. (*Lyon Médical*, 1922, n° 13.)
- RIEDER. — Vermeidung der unsicherheit in der wirkung des skopolamin durch kombination mit laudanon. (*Therap. Halmonasth.*, Berlin, 1921, p. 338.)
- RODRIGUEZ. — Sur le traitement des syndromes parkinsoniens par le cacodylate de soude. (*Rev. Neur.*, 1921, p. 111.)
- ROSENFELD. — Ueber skopolaminwirkungen am nervensystem. (*Münchener Medizinische Zeitung Wochenschrift*, 1921, n° 31.)
- ROUSSY. — Les injections sous-cutanées de scopolamine dans la maladie de Parkinson. (*Rev. Neur.*, 1905, p. 644.)
- ROUSSY. — Présentation d'un parkinsonien traité depuis 5 ans par la scopolamine. (*Rev. Neur.*, 1910, p. 389.)
- ROUVILLOIS. — Syndrome de Parkinson chez les jeunes sujets. (*Thèse de Lyon*, 1898-1899.)

- SALMON. — Sur le mécanisme pathogénique du syndrome parkinsonien post-encéphalitique (*Rev. Neur.*, 1924, p. 192.)
- SCHALTENBRAND. — Existe-t-il une scopolaminomanie chez les parkinsoniens ? (*Medizinische Klinik*, 1924, n° 6.)
- SIDNEY (I.), SCHWAB. — Hypertonie intentionnelle. Contribution à la localisation corticale du tonus musculaire. (*Jour. of nervous and mental D.*, 1916, p. 510.)
- SOUQUES. — Rapport au Congrès de Neurologie de 1921.
- SOUQUES. — Des fonctions du corps strié à propos d'un cas de maladie de Wilson. (*Rev. Neur.*, 1920, p. 785.)
- SOUQUES et MOUQUIN. — De l'inefficacité des traitements des syndromes parkinsoniens post-encéphaliques par les injections intraveineuses de liquide céph. rach. (*Rev. Neur.*, 1922, p. 1356.)
- TIFFENEAU. — Sur l'hyosciamine et l'atropine. (*Bull. de la Soc. de Thérapeutique*, 1921, p. 144.)
- TINEL. — Syndrome parkinsonien par lésion en foyer du mésocéphale. (*Rev. Neur.*, 1920, p. 878.)
- TRETIAKOFF. — Contribution à l'étude de l'anat. pat. du locus niger, avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la mal. de Park.. (*Thèse Paris*, 1919-1920.)
- VAN GEHUCHTEN. — Fibres cortico-spinales et rubro-spinales dans le mécanisme du tonus musculaire. (*Les Maladies nerveuses*, p. 219.)
- VERGER et HESNARD. — Recherches physio-pathologiques sur la bradykinésie post-encéphalitique. (*Encéphale*, 1922, p. 490.)
- VERGEZ HONTA. — Effets hypnotiques et sédatifs de l'hyoscine. (*Thèse de Paris*, 1893-1894.)
- VINCENT (Cl.) et KREBS. — Myoclonie traitée et guérie par le luminal et la scopolamine. (*Rev. Neur.*, p. 1377.)
- WESPHAL. — Beitrag zur ätiologie und symptomatologie der parkinsonschen krankheit und verwandter symptomatenkomplex. (*Archiv. für Psychiatrie*, 1922, p. 65.)
- ZIMMER. — Etude sur les syndromes extra-pyramidaux. (*Rev. Neur.*, 1922, p. 38.)

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	7
Chapitre I ^{er} . — Pharmacologie de la Scopolamine.....	11
Chapitre II. — La Scopolamine en clinique.....	14
§ 1. — Scopolamine et Parkison.....	14
Le tremblement et la Scopolamine.....	16
La rigidité et la Scopolamine.....	18
Les autres signes du Parkinson et la Scopolamine.....	21
§ 2. — Scopolamine et syndromes striés.....	32
§ 3. — Scopolamine et contractures pyramidales.....	36
Chapitre III. — Du mécanisme d'action de la Scopolamine.....	38
Chapitre IV. — Modes d'administration.....	43
§ 1. — Posologie.....	43
§ 2. — Les associations.....	48
Chapitre V. — La Toxicité.....	52
§ 1. — Les fortes doses.....	52
§ 2. — La répétition des doses.....	54
Conclusions.....	57
Bibliographie.....	59
